



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

REZUMATUL RAPORTULUI ȘTIINȚIFIC *pentru anul 2022*

20.80009.8007.40

Integrarea mecanismelor epileptogenezei cu scopul creării rețelei de diagnostic și tratament multimodal a epilepsiei

Programul de Stat

Director de proiect – Groppa Stanislav

În rezultatul activității echipei multidisciplinare incluse în proiect au fost vizate direcțiile esențiale de cercetare în domeniul epilepsiei farmacorezistente, inclusiv și a statusului epileptic. Prin utilizarea tehnologiilor moderne, ca electroencefalografia de densitate înaltă în asocierea cu modele de reconstrucție ale activității electrice corticale a fost posibilă detectarea surselor electrice ale descărcărilor epileptiforme interictale în lobul frontal în cazul crizelor generalizate mioclonice. Aceste rezultate sugerează că crizele mioclonice nu sunt cu adevărat generalizate în sensul activării globale a cortexului, ci mai degrabă indica faptul că rețele localizate ale cortexului sunt implicate în generarea descărcărilor și recrutarea în primul rând a rețelelor lobului frontal. Prin cartografierea elementelor neurale ale rețelelor epileptice au fost obținute măsurile de excitabilitate ale rețelelor cerebrale la pacienții cu epilepsie focală, cu documentarea excitabilității crescute, în frecvențele gamma și beta, nu doar în limitele focarului epileptogen, dar și în ariile din afară. Prin aplicarea metodelor performante a fost pusă bazele descifrării preliminare ale profilului genetic al pacienților cu epilepsie genetică a familiilor din Republica Moldova. Prin aplicarea criteriilor electroencefalografice ale statusului epileptic la pacienții din unitatea de terapie intensivă a fost posibilă identificarea mai rapidă și cu indici de credibilitate ale formelor nonconvulsive a statusului epileptic, care fiind neidentificat și netratat în termeni optimali poate evolua ca status epileptic refractar și super-refractar. Conform registrului de neuroimaging al pacienților cu epilepsie, la pacienții cu farmacorezistență și modificări structurale la neuroimagerie, predomină malformațiile vasculare (cavernomele), malformațiile corticale cerebrale (displaziile corticale focale, heterotopia nodulară) și scleroza hipocampală, concomitent se necesită recomandarea utilizării unui protocol IRM cerebral standardizat la pacienții cu epilepsie. Prin evaluarea tulburărilor cognitiv-comportamentale și a traumatismului psihic a fost posibil transformarea și îmbunătățirea răspunsurilor comportamentale ale pacienților diagnosticați cu epilepsie, îmbunătățirea calității vieții, îmbunătățirea adaptării sociale, integrarea în societate, prevenirea dezvoltării tulburărilor de personalitate persistente și a schimbărilor negative ale stilului de viață. Prin implementarea protocolului de stimulare magnetică transcraniană de frecvență înaltă (theta burst) și înregistrare electroencefalografică de densitate înaltă sincronă au fost obținuți parametrii excitabilității corticale



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

pre- și post-stimulare, ulterior cu aplicarea paradigmei stimulării magnetice transcraniene theta burst la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă și în status epileptic.

Rezultatele obținute în populația pediatrică au demonstrat necesitatea identificării biomarkerilor inflamației aberante și a markerilor integrității barierei hemato-encefalice în vederea stimulării strategiilor de stopare ale progresiei fenotipului rezistent la medicamente, prezicerea timpurie a rezistenței la medicația antiepileptică și eventuala referire pentru chirurgia epilepsiei. Cu referire la statusul epileptic la copii, etiologiile acute ale sistemului nervos, sexul masculin și crizele epileptice motorii focale la debut rămân factori de risc independenți pentru statusul epileptic refractar. La copiii cu vârsta sub 2 ani, statusul epileptic a apărut mai des la acei copii care nu au avut schimbări în statusul neurologic anterior spitalizării, fără antecedente de crize epileptice neprovocate, în timp ce la copiii mai mari, statusul epileptic a apărut în primul rând la cei cu crize epileptice neprovocate anterior și la cei care au manifestat schimbări în statusul neurologic. Dintre pacienții care au fost evaluați retrospectiv, au fost determinate următoarele anomalii în evoluția statusului epileptic: anormalii electrolitice (6%), culturi sanguine pozitive (2, 5%), infecții ale sistemului nervos (2,8%), niveluri scăzute de medicamente antiepileptice (32%), ingestia unor substanțe toxice (3,6%), erori înnăscute ale metabolismului (4,2%), anomalii epileptiforme pe EEG (43%) și anomalii neuroimagistice (8%).

Astfel, identificarea bazelor molecular-genetice, neurofiziologice și imagistice, rețelelor epileptice, fenotipului psihoafectiv ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, a stărilor paroxismale critice, factorilor de risc și predictivi ai statusului epileptic reprezintă pilonii în stabilirea temeinică a unei abordări terapeutice moderne și personalizate a epilepsiei farmacorezistente.

The multidisciplinary team working on the project was active, and as a result, the key areas of study for drug-resistant epilepsy, including status epilepticus, were focused on. It was possible to identify the electrical sources of interictal epileptiform discharges in the frontal lobe in the case of generalized myoclonic seizures by using contemporary technology, such as high-density electroencephalography in conjunction with reconstruction models of cortical electrical activity. These findings imply that frontal lobe networks are primarily involved in the production of discharges during myoclonic seizures rather than being really generalized in the sense of widespread cortical activation. Measures of the excitability of the cerebral networks were obtained in patients with focal epilepsy by mapping the neural components of the epileptic networks, with the documentation of increased excitability in gamma and beta frequencies, not only inside the boundaries of the epileptogenic focus but also in the areas outside. The groundwork was laid for the preliminary interpretation of the genetic profile of patients with hereditary epilepsy from families from the Republic of Moldova by the application of high-performance technologies. It was possible to identify nonconvulsive forms of status epilepticus more quickly and with credibility indices by applying the electroencephalographic criteria to patients in the intensive care unit. Left untreated, these nonconvulsive forms of status epilepticus can progress to refractory and super-refractory status epilepticus. According to the neuroimaging registry of epilepsy patients, vascular malformations (cavernomas), cerebral cortical malformations (focal cortical dysplasias, nodular heterotopia), and hippocampal sclerosis predominate in patients with drug resistance and structural changes on neuroimaging, making it necessary to advise the use of a standardized brain MRI protocol in patients with epilepsy. It was possible to alter and improve the behavioral responses of patients with epilepsy,



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

improve quality of life, social adaptation, and integration into society, as well as prevent the emergence of persistent personality disorders and unfavorable lifestyle changes, through the evaluation of cognitive-behavioral disorders and psychological trauma. By implementing the high-frequency transcranial magnetic stimulation (theta burst) protocol and synchronous high-density electroencephalographic recording, pre- and post-stimulation cortical excitability parameters were obtained, later with the application of the theta burst transcranial magnetic stimulation paradigm in patients with drug-resistant epilepsy and in status epilepticus.

The findings in the pediatric population showed the importance of identifying biomarkers of abnormal inflammation and blood-brain barrier integrity in order to advance strategies to halt the development of the drug-resistant phenotype, early detection of antiepileptic drug resistance, and eventual referral for epilepsy surgery. In terms of status epilepticus in children, focused motor epileptic seizures at the time of start, male gender, and acute nervous system etiologies continue to be independent risk factors for refractory status epilepticus. Children under the age of two were more likely to experience status epilepticus if they hadn't experienced any changes in their neurological condition prior to being admitted to the hospital and didn't have a history of unprovoked seizures, whereas older children were more likely to experience the condition if they had previously had unprovoked epileptic seizures and if they had undergone neurological changes. Retrospective evaluation of patients revealed the following abnormalities in the progression of status epilepticus: abnormal electrolytes (6%), positive blood cultures (2.5%), infections of the nervous system (2.8%), low drug levels of antiepileptic drugs (32%), consumption of toxic substances (3.6%), inborn metabolic errors (4.2%), epileptiform abnormalities on EEG (43%) and abnormalities in neuroimaging (8%).

Determining the molecular-genetic, neurophysiological, and imaging bases, epileptic networks, the psycho-affective phenotype of patients with drug-resistant epilepsy, critical paroxysmal states, risk factors, and predictors of status epilepticus thus serve as the fundamental building blocks of a contemporary and personalized therapeutic approach to epilepsy drug resistance.